جامعة حماة

كلية الطب البيطري

مقرر علم الأدوية

المحاضرة الرابعة

مفاهيم اساسية في علم الأدوية العام

الدكتورة طلة قنبر

العام الدراسي 2026-2027

تأثيرات ارتباط العقاقير االدوائية بالبروتينات الجسمية على حركية الدواء:

1- **تسهيل** عملية الإمتصاص وذلك بتقليل الجزيئات الحرة للمادة الدوائية.

2- **تسهيل** عملية التوزيع وذلك لان بروتينات المصورة تعمل كحوامل لبعض العاقير الدوائية مثل الهرمونات الستروئيدية.

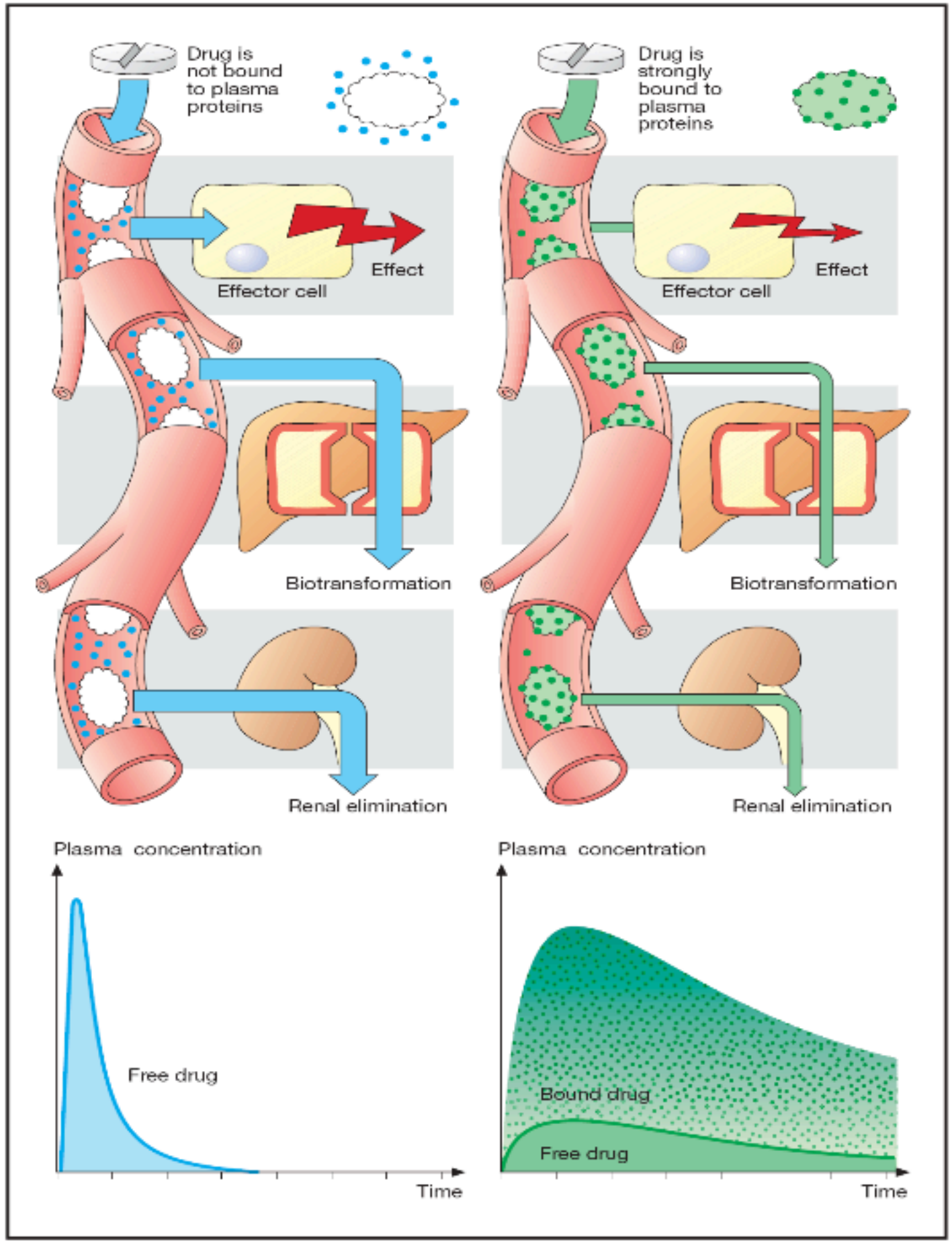
3- **إطالة** مدة فعالية الدواء وذلك بالحفاظ على تركيز العقار وتثبيط استقلابه وتقليل معدل أطراحه من الجسم.

4- **يجب** رفع قيمة الجرعة الأولية للعقار.

5- **يجب** تخفيض الجرعة في حال فرط بروتينات المصورة لتجنب التسمم الدوائي.

6- يمكن ان يحدث **تداخل** في الفعل الدوائي وذلك عند إدخال مادة ذات ألفة أعلى للإتحاد بالبروتينات وبالتالي فإن هذه البروتينات تتخلى عن العقار المتحدة

1- تسهيل عملية الإمتصاص وذلك بتقليل الجزيئات الحرة للمادة الدوائية.
2- تسهيل عملية التوزيع وذلك لان بروتينات المصورة تعمل كحوامل لبعض العاقير الدوائية مثل الهرمونات الستروئيدية.
3- إطالة مدة فعالية الدواء وذلك بالحفاظ على تركيز العقار وتثبيط استقلابه وتقليل معدل اطراحه من الجسم.
4- يجب رفع قيمة الجرعة الأولية للعقار.
5- يجب تخفيض الجرعة في حال فرط بروتينات المصورة لتجنب التسمم الدوائي.
6- يمكن ان يحدث تداخل في الفعل الدوائي وذلك عند إدخال مادة ذات ألفة أعلى للإتحاد بالبروتينات وبالتالي فإن هذه البروتينات تتخلى عن العقار المتحدة به لتتحد مع المادة الجديدة.



استقلاب الدواء(Drug Metabolism)

التحولات الحيوية التي تطرأ على الدواء وتحوله إلى مستقلب، تحدث هذه التحولات في الكبد أو في المصورة الدموية أو في بعض الأنسجة الآخرى.

والتحول يحدث في طورين:

أ- التفاعلات الكيميائية: الأكسدة، الإرجاع ، النزع أو الحلمهة.

ب- التفاعلات التصنعية: تقود إلى ارتباط الدواء مع مجموعات داخلية ومن هذه المواد: حمض الغلوكورونيك، السلفات، مجموعة الأثيل، مجموعة الميثيل، الحموض الأمينية.

الأنظيمات الكبدية:

الأنظيمات الموجودة في جسيمات الخلايا الكبدية حيث تقوم بتسريع تفاعلات الإقتران وتسرع معظم تفاعلات الأكسدة أما تفاعلات الإرجاع و الإنشطار فيتم تحفيزها بأنظيمات أخرى قد تكون موجودة في هذه الجسيمات.

ملاحظة: - بعض الأدوية تقوم بتحريض أنزيمات الجسيمات الصفرية من هذه الأدوية نذكر الباربيتيورات والمسكنات.

- بعض الأدوية تقوم بتبيط أنزيمات الجسيمات الصفرية من هذه الأدوية نذكر الكينين والكونيدين.

التفاعلات الحيوية أثناء الأستقلاب:

أ- الإقتران: اتحاد العقاقير الطبية مع مواد مثل حمض الغلوكورونيك، حمض الكبريت، الميتيل أو الأستيل وتتم تفاعلات الإقتران بتحفيز من أنظيمات الإقتران.

١- المقترنات الخاصة بالغلوكورونيد: تشمل الفينول، الكحول، أحماض الكاربوكسيل و المركبات التي تضم مجموعات أمينية أو كبريتية وتتم هذه العملية نظراً لتوفر الغلوكوز بكثرة في الجسم لذا عمليات الإقتران هذه تمثل احد العمليات الاستقلابية الشائعة في الجسم.

٢- المقترنات الخاصة بالسلفات: تشمل الفينول، الكحول، و الأمينات العطرية.
٣- المقترنات الخاصة بالغلسرين: حمض البنزوئيك.
٤- المقترنات مع الميثيل: النورأدرينالين.
٥-المقترنات مع الأستيل: السلفوناميد

ب- الأكسدة: تحدث بمساعدة الأنظيمات الجسمية الصفرية أو بغيابها

أولا: الأكسدة بوجود الأنظيمات الصفرية:

١- إضافة جذر الهيدروكسيل:

الفينوباربيتال ←O— هايدروكسي فينوباربيتال.

٢- الأكسدة بإضافة السلفا:

الكلور بروموازين ←SO2— الكلور بروموازين سلفو أوكسيد

ثانيا: الأكسدة بغياب الأنظيمات الجسمية الصفرية:

نزع الماء: الكحول ← الكحول الأثيلي ← الأستيل ألدهيد

ج- الإنشطار:

١- الحلمهة: تتم حلمهة الإسترات بوساطة خمائر الإستر في الدم أو الكبد أو الكلية أو الأنسجة الأخرى.

الأستيل كولين ←كولين استراز— كولين + حمض الخل

الأتروبين ←الأتروبيناز أتروبين + حمض التروبيك

الديجيتالين ← غلوكوز+ جينين

2- نزع الكربوكسيل:

ألفا ميتل دوبا ← ألفا ميتل دوبامين

د- الإرجاع:

وهي عمليات أقل شيوعا من العمليات الإستقلابية السابقة وهي عمليات تحول الألدهيدات إلى كحول

هيدرات الكلور ← التراي كلور ايتانول

الكيتون ← كحولات ثانوية

ملاحظة: تختلف العروق الحيوانية في قدرتها على استقلاب الدواء وذلك لإختلافات هذه العروق في نشاط الانظيمات الموجودة في جسيمات الخلايا الكبدية. وصغار الحيوانات هي أقل قدرة على استقلاب الدواء.

إطراح الأدوية

١- الرئتين كمخرج للأدوية:

الأثير و **الكلوروفورم**.

٢- القناة الهضمية كمخرج للأدوية:

- بعض الأدوية تطرح مع البراز دون ان **يطرأ** عليها أي تغيرات كيميائية.
- تستقلب العديد من الأدوية في الكبد وتطرح **مستقلباتها** عن طريق الصفراء
- قد يعاد امتصاص الأدوية أو **مستقلباتها** التي تطرح مع الصفراء

٣- غدد الأفراز الخارجي:

- **اليود** يطرح من الغدد اللعابية والغدد الموجودة في القصبات التنفسية
- **الزيوت** الطيارة تطرح عبر الجلد
- إطراح الأدوية عبر **الضرع** يشابه إطراحها عبر **الكليتن** حيث يتم انتشار الجزيئات الدوائية المنحلة في الدسم والغير مؤينة عبر خلايا غدة الضرع إلى الحليب. كما تؤثر

درجة بهاء الحليب على طرح الدواء من خلال الحليب.

إن الحليب أكثر حموضة من المصورة الدموية فإن المواد ذات التفاعل الأساسي أكثر تركيزاً في الحليب والمواد الحامضية أقل تركيزاً وذلك مقارنة مع المصورة الدموية.

٥- الكليتين :

يتم إطراح معظم الأدوية عن طريق البول بشكلها الأولي أو بعد خضوعها للتبدلات الحيوية

- تتميز الكلية بصبيب دموي مرتفع: حوالي 1400 مل / الدقيقة (ربع نتاج القلب)

- **يتم الإطراح الكلوي بتعاضد ثلاث آليات:**

  - الرشح الكبيبي
  - الإفراز الأنبوبي
  - عود ة الامتصاص الأنبوبي

الرشح الكبيبي

- تدخل الأدوية إلى الكلية عبر الشرايين الكلوية التي تنقسم إلى ضفائر شعرية كبيبية
- يجري الدواء الحر عبر الفسحات الشعيرية لمحفظة بومان كجزء من الرشاحة الكبية
- تسلك الكبيبة الكلوية سلوك **مصفاة** غير **اصطفائية** حيث تسمح بمرور جميع

- يرشح الدواء بقسمه الحر فقط وبالتالي فإن الرشح الكبيبي للدواء يرتبط بوزنه الجزيئي وارتباطه ببروتينات البلاسما.
- **لا** تؤثر الذوبانية **بالدسم** والباهاء **pH** على الرشح الكبيبي.

الإفراز الأنبوبي

- إن الأدوية التي لم تنقل بالرشح الكبي تغادر الكبيبة عبر الشرينات الصادرة التي تشكل ضفيرة شعرية محيطة بلمعة النفرون في الأنبوب القريب
- يتم الإفراز بمستوى الأنبوب القريب من النفرون الكلوي **بشكل فاعل (نواقل خاصة)**
- تتميز أجهزة النقل بنوعية منخفضة وتستطيع نقل العديد من المركبات لذلك يمكن أن تحدث المنافسة بين الأدوية:
- يزيد وجود حمض عضوي ضعيف من تصفية حمض البول من خلال تثبيط

- يستعمل الحمض العضوي الضعيف لزيادة التراكيز البلاسمية للبنسلين من خلال تأخير إطراحه
- تكون آليات الإفراز النبيبية غير كاملة عند الولدان والخدج.

عودة الامتصاص الأنبوبي

- يرتكز عودة الامتصاص الأنبوبي على مرور الجزيئات من لمعة الأنبوب البعيد نحو الدم
- عندما يتحرك الدواء باتجاه الأنبوب البعيد يزداد تركيزه متجاوزا التركيز في المسافة حول الأوعية
- إذا كان الدواء غير مشحون يمكن أن ينتشر إلى خارج لمعة الأنبوب عائدا إلى الدوران الدموي

- يتم عودة الامتصاص الأنبوبي بآليتين: **فاعلة ومنفعلة**
- بعض الأدوية **لا** يعاد امتصاصها مثل **المنتول** و **الأنسولين**.
- إن عود الامتصاص الفاعل يشمل بشكل أساسي المواد الداخلية **الغلوكوز**، **حمض البول** و **الحموض الأمينية** Na K و بعض **الأدوية** المشابهة مثل ألفا متيل دوبا.

تعتمد الصفة المعتدلة للحموض والأسس باهاء الوسط **pH** ومن هنا تأتي أهمية تبديل pH البول لإطراح بعض الأدوية

- عند تناول جرعة مفرطة من phenobarbital)دواء حمضي) يمكن إعطاء bicarbonate التي تقلون البول وتحافظ على الدواء بشكل متشرد فينقص عود امتصاصه
- إذا كان الدواء أساسا ضعيفا فيمكن تحميض البول بكلور الأمونيوم NH4Cl من

- إن PH البول = 8 - 4.5 لذلك فالمركبات الأكثر حساسية لتبدل pH هي تلك التي تملك pka بين 7.5 - 5

- نلجأ عادة إلى تبديل pH البول في سياق معالجة التسممات الدوائية.

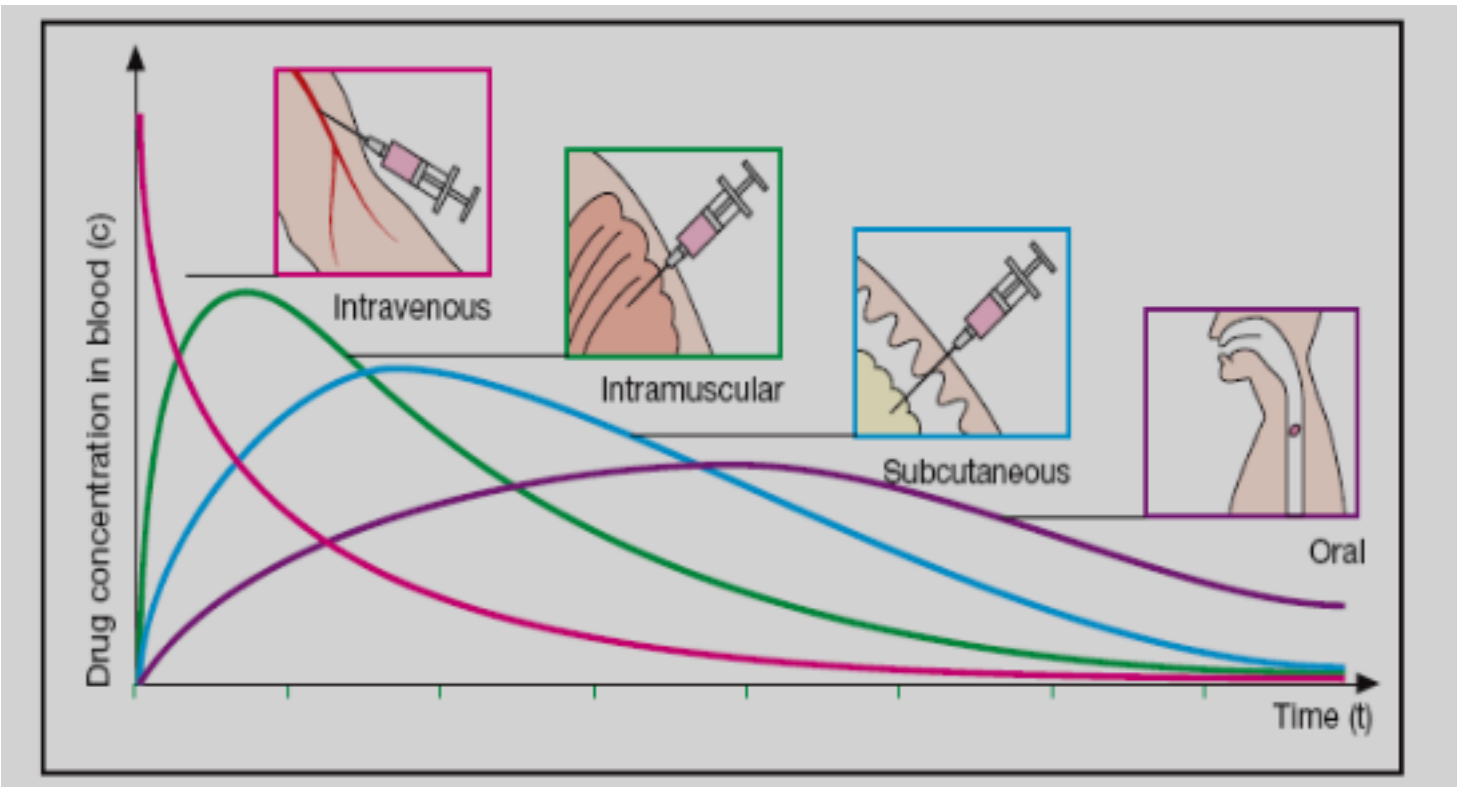
العوامل المؤثرة في الإطراح الكلوي

- يتناقص الإطراح البولي للأدوية:

- في سياق قصور الكلية
- مع التقدم بالسن
- يمكن تقييم درجة القصور عن طريق قياس تصفية الكرياتينين الكلوي
- يجب تعديل المقدار الدوائي للأدوية ذات الإطراح الكلوي المسيطر

منحنى اختفاء الدواء:

يوضح حركية الدواء وذلك من خلال قياس تركيز الدواء في كل من الدم و الأنسجة.



وهناك علاقات متداخلة ومترابطة:

- الطريق الذي يعطى عبره الدواء.

- الزمن الكامن للدواء، ذروة تركيز الدواء، تأثير الدواء وفعاليته، فترة تأثير الدواء تنتهي عندما يقل تركيز الدواء عن عتبة محددة تدعى عتبة تأثير الدواء.

نصف العمر البيولوجي:

وهو الزمن الذي يحدد **نقصان** تركيز الدواء في الدم إلى **النصف** من معدل تركيزه بعد الحقن.

إطالة مدة فعالية الدواء:

١- تأخير امتصاص الدواء: تخفيض السطح الإمتصاصي، تخفيض إنحلالية العقار، حقن العقار محلولا في محلول زيتي، مرافقة العقار المعطى مع مطري، زرع المتضمنات الدوائية تحت الجلد.

٢- زيادة معدل اتحاد العقاقير مع بروتينات المصورة الدموية.

٣- تأخير عمليات استقلاب العقار في الكبد.

٤- تأخير الإطراح الكلوي للعقار.

التواجد الحيوي للعقار:

قدرة العقار على أن يحتفظ بتركيز محدد في الدم وفي مواقع التأثير ولفترة محددة من الوقت وذلك لإنتاج التأثير الدوائي المرتجى من استعمال هذا العقار.

التكافؤ الحيوي للأدوية

يستعمل هذا المفهوم في الدراسات الخاصة بحركية الأدوية وذلك لمقارنة دواء ما في مرحلة تجريبية مع دواء آخر معتمد معروف التأثير ومجرب بعد أن درست جميع خصائصه وتأثيراته واستقلابه في الجسم.

ويشمل كلا من المعطيات التالية: التكافؤ الصيدلاني، التكافؤ البيولوجي، التكافؤ التطبيقي.

العوامل التي تؤثر على التكافؤ الحيوي للأدوية: درجة تحلل وتبدد الدواء، درجة انحلالية الدواء، العوامل التي تؤثر على معدل امتصاصه، التداخلات التفاعلية مع الأدوية الآخرى.

التوافر الحيوي للعقار:

قدرة العقار على أن يحتفظ بتركيز محدد في الدم وفي مواقع التأثير ولفترة محددة من الوقت وذلك لإنتاج التأثير الدوائي المرتجى من استعمال هذا العقار. ويعبر عنه بالجزء المعطى من الدواء الذي يستطيع الدخول إلى الدوران الجهازي بالشكل الكيميائي غير

المتبدل **مثلاً** إذا أعطى 100 ملغ من الدواء فموياً وامتص منه 70 ملغ على نحو غير متبدل فيكون توافره الحيوي 70%.

التكافؤ الحيوي)البيولوجي(للأدوية:

يعتبر دواءان متكافئين إذا تشابها بالتوافر الحيوي وزمن انجاز التركيز الدموي الذروي، يمكن القول عن دوائيين أنهما غير متكافئين بيولوجياً إذا اختلفا بالتوافر الحيوي.

التكافؤ العلاجي:

يعد دواءان متكافئان علاجياً إذا تشابها بالتأثير والأمان.

ملاحظة: يقد يكون دواءان متكافئان بيولوجياً ولكن ممكن يكونان غير متكافئين علاجياً.

الثمالات الدوائية

تتراكم في جسم الحيوان نتيجة إعطائه الأدوية بالإضافة إلى الملوثات الصناعية والبيئية وهذه الثمالات تشكل الكثير من النتائج الخطيرة :

- تفاعلات **تحسسيه** قد تتطور لحالات تأقية خطيرة
- طفرات **مشوهة** من خلال تغير وتحطيم بعض المورثات.
- تأثيرات **مشوهة** تؤثر على الأجنة فتؤدي إلى إجهاض أو ولادة مواليد مشوهة.
- تعود **دوائي** فتقل فعالية الدواء المعطى ويمكن أن يحدث مقاومة دوائية (المضادات الحيوية(.
- تأثيرات **مسرطنة** تنجم عن وجود ثمالات الهرمونات أو مركبات الأفلاتوكسين.

بعض الأدوية التي يمكن أن يسبب استعمالها تراكم ثمالات في الجسم الحيواني:

المضادات الحيوية، مركبات السلفا، الأدوية المضادة للجراثيم، الأدوية المضادة للطفيليات، الأدوية القاتلة للحشرات، الهرمونات، أدوية الجهاز العصبي.

طرائق تحديد الثمالات الدوائية:

استشراب ذي الطبقات الرقيقة، المقياس الضوئي الطيفي،الإستشراب الغازي، التحليل الطيفي السائلي مرتفع الضغط، المقايسة المناعية، التحليل الطيفي الإمتصاصي للذرات. **المقاييس الضابطة لمشكلة الثمالات الدوائية:**

تشريع وتطبيق الإشراف البيطري، الالتزام بتعليمات المنظمات الغذائية والدوائية، الحد من استعمال أنواع محددة من العقاقير الطبية، منع استعمال بعض الأدوية، الالتزام بفترة انسحاب كاملة للأدوية فبيل دفع الحيوانات للذبح، رفض ومصادرة المنتجات الحيوانية التي ثبت احتواءها على الثمالات.